

DERMALES ODER TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ENTHALTEND EIN ORMOCER MIT BARRIEREWIRKUNG AUF EINE ABDECKFOLIE

- Die vorliegende Erfindung betrifft ein dermales oder transdermales
- 5 therapeutisches System enthaltend eine Abdeckfolie mit Barrierewirkung gegen Gase, Aromen und leicht flüchtige Stoffe, das dadurch gekennzeichnet ist, dass die Abdeckfolie aus mindestens einer Trägerschicht und einer Schicht aus einem anorganisch-organischen Hybridpolymeren (Ormocer) besteht.
- 10 Dermale therapeutische Systeme sind solche, die einen pharmazeutischen, topisch wirkenden Stoff in Kontakt mit dem erkrankten Hautabschnitt bzw. dem darunter liegenden erkrankten Muskelringen bringen; dazu gehören alle sogenannten medizinischen Pflaster. Transdermale therapeutische Systeme hingegen befördern den Wirkstoff durch die Haut hindurch in den Blutkreislauf und
- 15 wirken somit systemisch.
- Beide Systeme bestehen im wesentlichen aus einer Abdeckfolie (Rückschicht, Backinglayer), einem Wirkstoffreservoir bzw. einer wirkstoffhaltigen Matrix und einer abziehbaren Schutzfolie (Release liner). Die Abdeckfolie bleibt auch während der Applikation am dermalen bzw. transdermalen therapeutischen
- 20 System, um die wirkstoffhaltige Matrix oder das wirkstoffhaltige Reservoir einerseits mechanisch zu schützen, andererseits den Wirkstoff entweder vor dem Einfluss von Gasen z. B. Sauerstoff und Wasserdampf zu schützen oder das teilweise Verdampfen eines leicht flüchtigen Wirkstoffs zu verhindern.
- 25 Sowohl die Abdeckfolie, die als Rückschicht dient, als auch die abziehbare Schutzfolie bestehen im allgemeinen aus organischen Polymeren. Geeignete Materialien dafür sind beispielsweise: Polyethylen niederer Dichte (LDPE) und hoher Dichte (HDPE), Polypropylen (PP), Polyamid (PA), Polyvinylchlorid (PVC), Polyvinylester, Polyethylenterephthalat (PET), Copolymere aus mindestens zwei
- 30 dieser Polymere oder Mischungen dieser Polymere. Da die Abdeckfolie während der Anwendung auf der Haut verbleibt, sollte sie möglichst flexibel und elastisch sein, um einen entsprechenden Tragekomfort bei Patienten zu gewährleisten.

Starre Folien führen zur Faltenbildung und zum Einschneiden in die Haut. Als flexible und elastische Abdeckfolien kommen insbesondere LDPE und HDPE infrage. Alle vorstehend genannten Polymere, insbesondere aber die beiden Polyethylene besitzen jedoch den Nachteil, dass sie mehr oder weniger gute Speichersysteme für Wirkstoffe darstellen. Dadurch besteht die Gefahr, dass Wirkstoff aus dem Reservoir oder der wirkstoffhaltigen Matrix während der Lagerung und/oder der Anwendung über den Gasraum in die Abdeckfolie bis zur Sättigungskonzentration migriert. Dadurch wird der für die Permeation durch die Haut in der Matrix bzw. dem Reservoir zur Verfügung stehende Wirkstoff minimiert und die Abgabekinetik des dermalen bzw. transdermalen therapeutischen Systems minimiert.

In DE 199 22 368A1 werden Polymerzusammensetzungen aus wasserlöslichen Polymeren und gebundenen Siliciumdioxid-Bausteinen, die durch Polymerisation verbunden sind, als Material für pharmazeutische Trägermaterialien beschrieben. Diese Zusammensetzungen entsprechen jedoch nicht derjenigen der Ormocere.

In DE 195 19 593 wird ein transdermales therapeutisches System für die Abgabe von flüchtigen Wirkstoffen beschrieben, worin eine für den Wirkstoff im wesentlichen undurchlässigen Rückschicht, welche aus einem thermoplastischen organischen Polymer besteht, enthalten ist.

WO 95/07817 beschreibt einen für Sauerstoff und Feuchtigkeit undurchlässigen Mehrschichtfilm, hergestellt durch Extraktion von Nylon und/oder Copolymeren aus Ethylen und Vinylalkohol zusammen mit einem thermoplastischen organischen Polymer.

Es ist ferner bereits vorgeschlagen worden, die Durchlässigkeit von flexiblen bzw. elastischen Polymerschichten für Gase oder flüchtige Wirkstoffe durch die Kombination von Polymeren mit Metallschichten, z. B. durch eine Aluminiumbeschichtung, oder auch durch Beschichtung mit Metalloxiden herabzusetzen oder

ganz zu unterbinden. Leider wird durch eine solche Kombination jedoch die Flexibilität, insbesondere aber die Elastizität solcher Systeme stark beeinträchtigt.

Die vorliegende Erfindung hat sich daher die Aufgabe gestellt, dermale oder
5 transdermale therapeutische Systeme mit Abdeckfolien, welche eine gute Flexibilität und gleichzeitig eine hervorragende Barrierewirkung hinsichtlich leicht flüchtiger Wirkstoffe bzw. Wirkstoffen mit hohem Dampfdruck besitzen, zu entwickeln.

10 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass man als Abdeckfolien solche aus organischen Polymeren verwendet, die mit einem anorganisch-organischen Hybridpolymeren, einem sogenannten Ormocer, beschichtet sind.

Anorganisch-organische Hybridpolymere, sogenannte Ormocere, sind seit einigen
15 Jahren bekannt. Sie werden in zwei Stufen auf die folgende Weise hergestellt: Zunächst Aufbau eines anorganischen Netzwerkes durch kontrollierte Hydrolyse und Kondensation von organisch modifizierten Siliciumoxiden, wobei auch eine Cokondensation mit anderen Metallalkoxiden (Ti-, Zr-, Al-Alkoxiden) möglich ist. Dann, in einem zweiten Schritt, reagieren die polymerisierbaren Gruppen, die mit
20 dem anorganischen Netzwerk verbunden sind, miteinander in der Folge von thermischer oder UV-Behandlung. Ein solches Hybridpolymer besitzt dann die in der Figur 1 wiedergegebenen schematischen Strukturformel.

Herstellung und Eigenschaften von Ormoceren sind in den im folgenden
25 aufgeführten Veröffentlichungen beschrieben worden:
EP 0 358 011 A2; EP 0 373 451 A1; EP 0 610 831 A2; EP 0 644 908 B1; EP 0 792 846 A1; EP 0 934 989 A

Diese Veröffentlichungen werden hier ausdrücklich als Teil der Offenbarung genannt.

30

Während es bisher nicht gelungen ist, Abdeckfolien für dermale oder transdermale Systeme mit guten Barriereigenschaften und gleichzeitig befriedigenden

elastischen Eigenschaften herzustellen, wurde nun überraschenderweise gefunden, dass eine Beschichtung von Polymerfolien mit Ormoceren, deren gute Barrierewirkung bereits bekannt ist, zu Abdeckfolien mit einer nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigten Elastizität führen. Besonders geeignet sind

5 Ormocer-Schichten, die eine Dicke zwischen 1 μm und 10 μm aufweisen.

Sowohl die Abdeckfolie, die als Rückschicht dient, als auch die abziehbare Schutzfolie bestehen im allgemeinen vorzugsweise aus organischen Polymeren. Geeignete Materialien dafür sind beispielsweise: Polyethylen niederer Dichte

10 (LDPE) und hoher Dichte (HDPE), Polypropylen (PP), Polyamid (PA), Polyvinylchlorid (PVC), Polyvinylester, Polyester, Polyethylentherephthalat (PET), Copolymere aus mindestens zwei dieser Polymere oder Mischungen dieser Polymere. Da die Abdeckfolie während der Anwendung auf der Haut verbleibt, sollte sie möglichst flexibel und elastisch sein, um einen entsprechenden

15 Tragekomfort bei Patienten zu gewährleisten. Starre Folien führen zur Faltenbildung und zum Einschneiden in die Haut. Als flexible und elastische Abdeckfolien kommen insbesondere LDPE und HDPE infrage.

Zur Untersuchung der Eignung von mit einem Ormocer-beschichteten flexiblen

20 Abdeckfolien wurde eine 175 μm Dicke HDPE-Folie mit einem Ormocer-Lack der oben genannten Zusammensetzung beschichtet. Die beidseitig beschichteten Folien wurden in einen Gasraum mit Nikotin eingebracht und die Wirkstoffaufnahme der Folien nach 4- und 8-wöchiger Inkubationszeit bei 40°C bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der Figur 2 dargestellt.

25 Ebenso konnte gezeigt werden, dass die erfindungsgemäßen Abdeckfolien eine gute Dehnbarkeit, das heißt also Elastizität besitzen und die Barriereigenschaften auch im gedehnten Zustand erhalten bleiben. Um das zu zeigen, wurde eine mit dem Hybridpolymer Ormocer beschichtete HDPE-Folie um 3 % gedehnt und die

30 Wirkstoffaufnahme nach 4- und 8-wöchiger Exposition gegenüber Nikotin bestimmt. Die Ergebnisse sind in Figur 3 dargestellt.

Patentansprüche

1. Dermales oder transdermales therapeutisches System umfassend eine abziehbare Schutzschicht, eine mindestens einen Wirkstoff enthaltende Reservoir- oder Matrixschicht und eine Abdeckfolie mit Barrierewirkung gegen Gase, Aromen und leicht flüchtige Stoffe, dadurch gekennzeichnet, dass die Abdeckfolie aus mindestens einer Trägerschicht und mindestens einer Schicht bestehend aus einem Ormocer besteht.
2. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Ormocer erhalten wird durch hydrolytische Kondensation von organisch modifizierten Siliciumdioxiden.
3. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerschicht aus mindestens einem organischen Polymer besteht.
4. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Polymer aus Polyethylen, niederer oder hoher Dichte, aus Polypropylen, Polyamid, Polyvinylchlorid, Polyvinylester, Polyester, einer Mischung aus mindestens zwei dieser Polymere oder mindestens einem Copolymeren aus mindestens zwei Monomeren der vorstehend genannten Polymere besteht.
5. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Trägerschicht aus Polyethylenterephthalat besteht.
6. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Ormocer-Schicht eine Dicke zwischen 1 µm und 10 µm aufweist.

7. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Ormocer-Schicht so auf der Trägerschicht aufgebracht ist, dass sie an die wirkstoffhaltige Schicht angrenzt.

5

8. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass auf beiden Oberflächen der Trägerschicht jeweils mindestens eine Ormocerschicht aufgebracht ist.

10

9. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es einen leichtflüchtigen Wirkstoff enthält.

- 15 10. Dermales oder transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Nikotin ist.

1 / 3

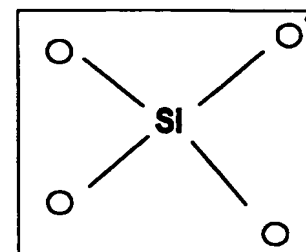
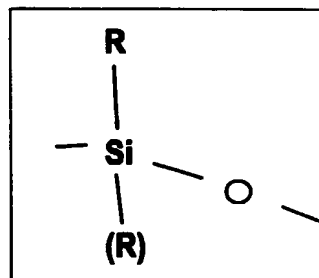
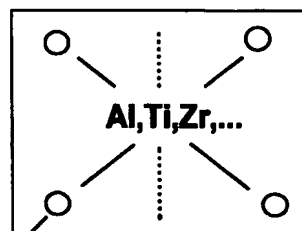
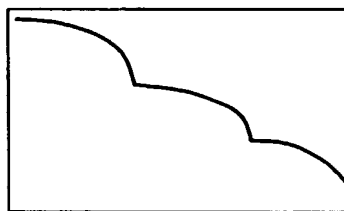
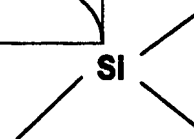
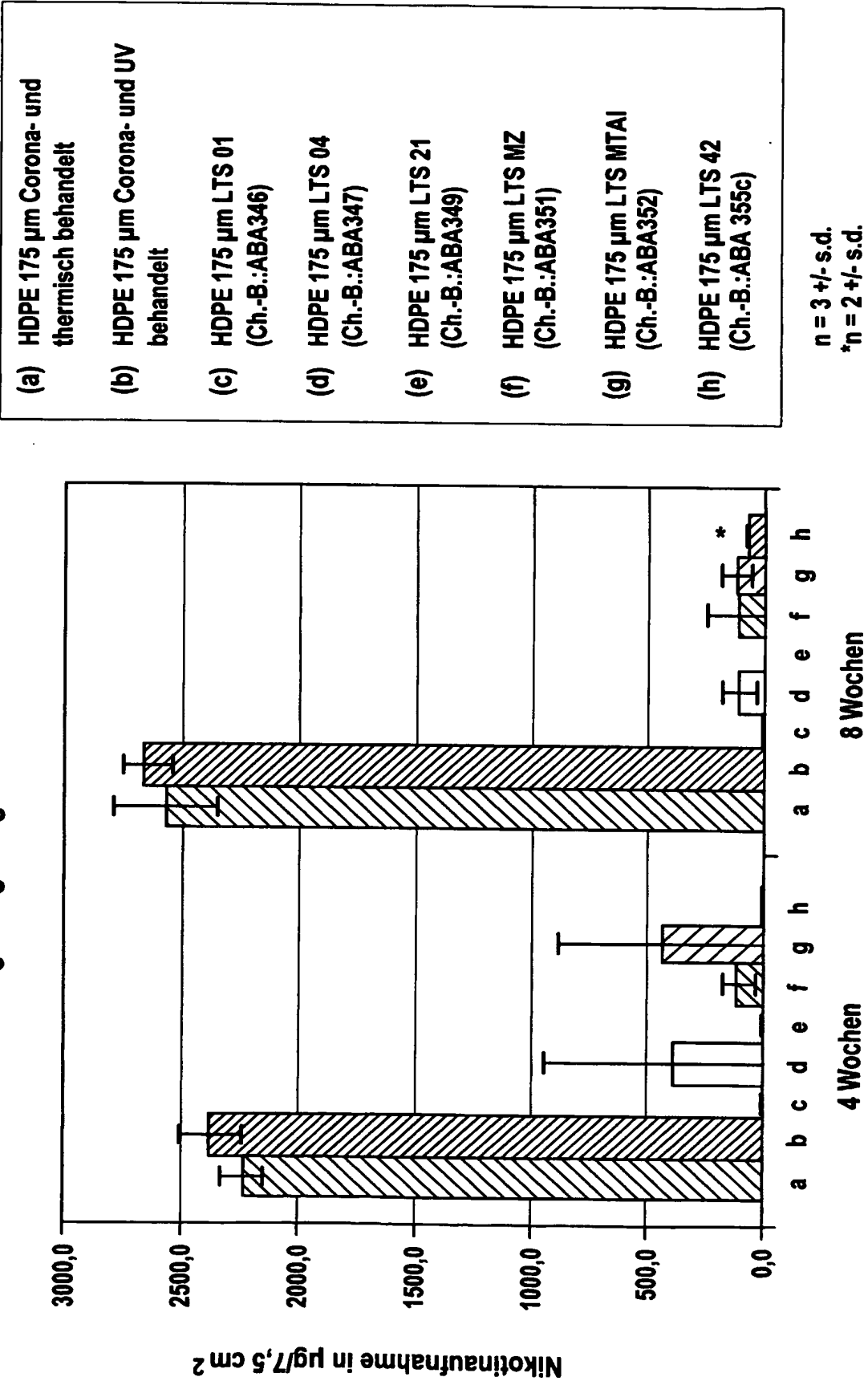
Fig. 1 Schematische Strukturformel von Ormocerenfunktionelle
Gruppenanorganisches
SilicatnetzwerkHeteroatome in
anorganischen
Struktureinheitenorganische
Quervernetzung

Fig. 2

Nikotinaufnahme in mit einemOrmocer beschichtete HDPE - Folie
nach 4- und 8-wöchiger Lagerung bei 40°C



Aufnahme von Nikotin in mit einem Ormocer beschichtete und gedehnte
HDPE Folie nach 4- und 8-wöchiger Lagerung bei 40°C

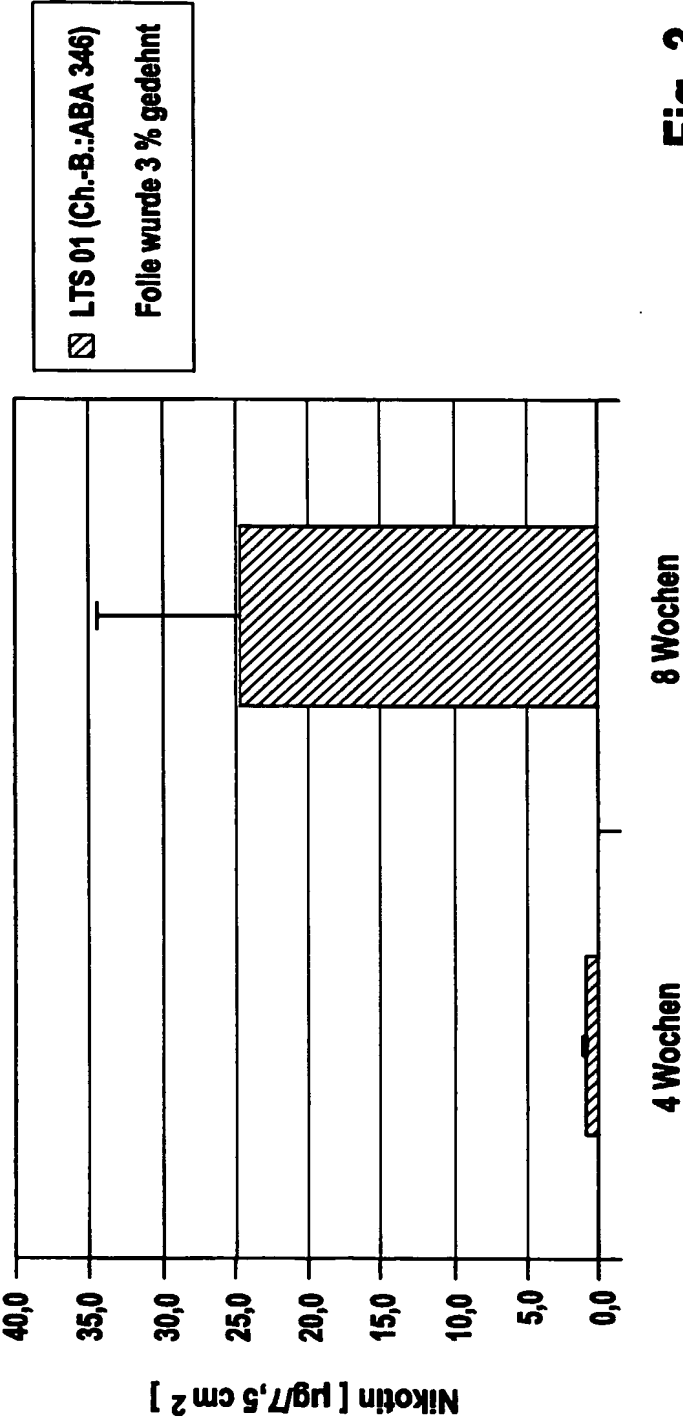


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/70 A61K31/00 A61K47/24 A61L15/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, COMPENDEX		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 199 58 554 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 11 January 2001 (2001-01-11) the whole document paragraphs '0035!', '0036!', '0056!; claim 1; figures 1,2; example 4 -----	1-10
Y	AMBERG-SCHWAB S ET AL: "Inorganic-organic polymers as migration barriers against liquid and volatile compounds" J SOL GEL SCI TECHNOL; JOURNAL OF SOL-GEL SCIENCE AND TECHNOLOGY JANUARY/MARCH 2003, vol. 26, no. 1-3, January 2003 (2003-01), pages 699-703, XP001204606 the whole document abstract ----- <div style="text-align: center;">-/--</div>	1-10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">17 December 2004</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">28/12/2004</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Luangkhot, N</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008221

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/34510 A (ALCAN TECH & MAN AG ; HOFFMANN MANFRED (DE)) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document page 1, line 7 - page 2, line 2 pages 15-16 page 17, lines 10-19 page 3, line 29 - page 4, line 2 -----	1-10
P,Y	KNITTEL D ET AL: "Surface of textiles and the human skin: 1. Surface modification of fibers as therapeutic and diagnostic systems" EXOGENOUS DERMATOLOGY 2003 SWITZERLAND, vol. 2, no. 1, 2003, pages 11-16, XP009041824 ISSN: 1424-4616 the whole document abstract -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008221

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19958554	A	11-01-2001	DE 19958554 A1	11-01-2001
			AT 234081 T	15-03-2003
			AU 774740 B2	08-07-2004
			AU 5222000 A	22-01-2001
			BR 0012152 A	12-03-2002
			CA 2374930 A1	11-01-2001
			CN 1356895 T	03-07-2002
			CZ 20014514 A3	13-03-2002
			DE 50001450 D1	17-04-2003
			DK 1191927 T3	26-05-2003
			WO 0101967 A1	11-01-2001
			EP 1191927 A1	03-04-2002
			ES 2194736 T3	01-12-2003
			HU 0201763 A2	28-12-2002
			JP 2003503445 T	28-01-2003
			MX PA02000118 A	27-02-2003
			NZ 515953 A	30-06-2003
			PL 352361 A1	11-08-2003
			PT 1191927 T	31-07-2003
			TR 200103845 T2	21-05-2002
			US 2004202710 A1	14-10-2004
			ZA 200110455 A	16-10-2002
WO 0234510	A	02-05-2002	EP 1199158 A1	24-04-2002
			AU 1401402 A	06-05-2002
			CA 2425994 A1	14-04-2003
			WO 0234510 A1	02-05-2002
			EP 1328399 A1	23-07-2003
			US 2004048098 A1	11-03-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008221

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/70 A61K31/00 A61K47/24 A61L15/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 199 58 554 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 11. Januar 2001 (2001-01-11) das ganze Dokument Absätze '0035!', '0036!', '0056!; Anspruch 1; Abbildungen 1,2; Beispiel 4	1-10
Y	AMBERG-SCHWAB S ET AL: "Inorganic-organic polymers as migration barriers against liquid and volatile compounds" J SOL GEL SCI TECHNOL; JOURNAL OF SOL-GEL SCIENCE AND TECHNOLOGY JANUARY/MARCH 2003, Bd. 26, Nr. 1-3, Januar 2003 (2003-01), Seiten 699-703, XP001204606 das ganze Dokument Zusammenfassung	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Dezember 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/12/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Luangkhot, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008221

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	<p>WO 02/34510 A (ALCAN TECH & MAN AG ; HOFFMANN MANFRED (DE)) 2. Mai 2002 (2002-05-02) das ganze Dokument Seite 1, Zeile 7 - Seite 2, Zeile 2 Seiten 15-16 Seite 17, Zeilen 10-19 Seite 3, Zeile 29 - Seite 4, Zeile 2</p>	1-10
P,Y	<p>KNITTEL D ET AL: "Surface of textiles and the human skin: 1. Surface modification of fibers as therapeutic and diagnostic systems" EXOGENOUS DERMATOLOGY 2003 SWITZERLAND, Bd. 2, Nr. 1, 2003, Seiten 11-16, XP009041824 ISSN: 1424-4616 das ganze Dokument Zusammenfassung</p>	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008221

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19958554 A	11-01-2001	DE 19958554 A1	11-01-2001
		AT 234081 T	15-03-2003
		AU 774740 B2	08-07-2004
		AU 5222000 A	22-01-2001
		BR 0012152 A	12-03-2002
		CA 2374930 A1	11-01-2001
		CN 1356895 T	03-07-2002
		CZ 20014514 A3	13-03-2002
		DE 50001450 D1	17-04-2003
		DK 1191927 T3	26-05-2003
		WO 0101967 A1	11-01-2001
		EP 1191927 A1	03-04-2002
		ES 2194736 T3	01-12-2003
		HU 0201763 A2	28-12-2002
		JP 2003503445 T	28-01-2003
		MX PA02000118 A	27-02-2003
		NZ 515953 A	30-06-2003
		PL 352361 A1	11-08-2003
		PT 1191927 T	31-07-2003
		TR 200103845 T2	21-05-2002
		US 2004202710 A1	14-10-2004
		ZA 200110455 A	16-10-2002
WO 0234510 A	02-05-2002	EP 1199158 A1	24-04-2002
		AU 1401402 A	06-05-2002
		CA 2425994 A1	14-04-2003
		WO 0234510 A1	02-05-2002
		EP 1328399 A1	23-07-2003
		US 2004048098 A1	11-03-2004